

Câncer de próstata e a relação quimiopreventiva do licopeno: revisão sistematizada.

Prostate cancer and chemopreventive relationship of lycopene: systematic review.

Elcâncer de próstata y la relación quimiopreventivo de licopeno: revisión sistemática.

Janeci Almeida Pereira COSTA¹
Amanda G. Cordeiro MATIAS²

RESUMO: O câncer de próstata é um dos principais tipos responsáveis pelo aumento da morbimortalidade masculina, sendo a segunda causa de morte por câncer. Pesquisas apontam que a prevenção pode modificar esta realidade. O objetivo do estudo é descrever o efeito do licopeno como um antioxidante preventivo ao câncer de próstata, utilizando uma revisão sistemática a partir da PubMed, *Scielo e Lilacs*. Utilizou-se os descritores: câncer da Próstata *Lycopersicon esculentum*, licopeno, prevenção. Dos resultados selecionando de pesquisas experimentais, verificou-se que o licopeno tem função quimioantioxidante preventiva, como coadjuvante para minimizar a formação de radicais livres, por interceptá-los do metabolismo celular e por fontes exógenas, evitando a formação de lesões ou perda da integridade celular. Estudos observacionais demonstram que o risco de alguns tipos de câncer é menor na presença de níveis maiores de licopeno no sangue. Sugerem que dietas ricas em tomates com dose e combinação adequada, são responsáveis por esta redução no risco. O confronto entre pesquisas sintetizam que alimentos funcionais, com efeito, quimiopreventivo como licopeno podem ser efetivos quando ingeridos em quantidades recomendadas e o tipo de alimento. Uma meta-análise realizada por Sporn³¹ aponta a propriedade antioxidante do licopeno, entretanto corrobora que mais pesquisas clínicas experimentais devam ser realizadas, visando elucidar a relação preventiva do licopeno com o câncer de próstata e a redução nos índices de morbimortalidade decorrente. A prevenção se configura como estratégia indispensável com alimentação e suplementação adequada do licopeno para gerar os benefícios desejáveis, entretanto a busca por melhores evidências são necessárias.

Palavras-chave: Câncer da Próstata. Licopeno. Prevenção. tomate.

ABSTRACT: Prostate cancer is one of the main types responsible for increased morbidity and mortality of the male, and the second cause of cancer death. Research indicates that prevention can change this reality. The objective of the study is to describe the effect of the antioxidant lycopene as

1 Nutricionista-Faculdade de Tecnologia e Ciências- Vitória da Conquista-Ba. janecipereira@hotmail.com.

Docente efetiva da Universidade Federal da Bahia-Campus Anísio Teixeira- Vitória da Conquista-Ba. amathias.ufba@gmail.com

a preventative to prostate cancer, using a systematic review from PubMed, Lilacs and SciELO. We used the descriptors: Prostate cancer *Lycopersicon esculentum*, lycopene, prevention. Selecting the results of experimental researches, it was found that lycopene has antioxidant and chemical protective function of the organism, as an adjunct to minimize the formation of free radicals in them intercepting cellular metabolism and by exogenous sources, avoiding the formation of lesions or loss of cellular integrity. Observational studies show that the risk of some cancers is lower in the presence of higher levels of lycopene in the blood, suggest that diets rich in tomatoes with adequate dose and combination, are responsible for this reduction in risk. The confrontation research center that synthesizes functional foods, in effect, chemopreventive as lycopene may be effective when taken in recommended amounts and types of food. A meta-analysis by pointing Sporn³¹ the antioxidant properties of lycopene, however corroborates that more clinical research trial should be performed to elucidate the preventive ratio of lycopene in prostate cancer and reduction in morbidity and mortality due. Prevention is configured as essential to nutrition and proper supplementation of lycopene strategy to generate desirable benefits, however, the search for better evidence is needed.

Keywords: Neoplasms . Prostatic Neoplasms. *Lycopersicon esculentum*.

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (CP) é um tipo de neoplasia mais diagnosticada entre homens nos países desenvolvidos, apresentando-se como a segunda causa de morte por câncer nesses países. É uma patologia que está relacionada com o avanço da idade e sua incidência eleva progressivamente com esse processo.¹²

Dados de Brasil (2008) apontam que o número de novos casos diagnosticados de CP no mundo é de aproximadamente 543 mil por ano, representando 15,3% de todos os casos incidentes de câncer em países desenvolvidos e 4,3% dos casos em países em desenvolvimento. O CP é o tipo de neoplasia mais prevalente em homens, com estimativa de 1,5 milhões de casos diagnosticados nos últimos anos. Este tipo de câncer é raro antes dos 50 anos, mas a incidência maximiza constantemente com a idade, atingindo em média 50% dos indivíduos com 80 anos, e quase 100% dos com 100 anos.

Existem evidências de que o aparecimento do CP é favorecido pelos hábitos alimentares ocidentais, como o consumo de alimentos hipercalóricos e hiperlipídicos, ricos em ácidos graxos saturados, bem como pobre em vitamina E, selênio, licopeno e fibras.¹²

Em se tratando do licopeno, este é um carotenóide antioxidante de cor avermelhada encontrado em vegetais como tomate, goiaba, pitanga, melancia.¹⁸ Existem cerca de 600 pigmentos carotenóides encontrados na natureza e 25 no plasma e tecidos humanos, estando o licopeno incluído em ambos. Este caracteriza-se por estrutura simétrica e acíclica, constituído por átomos de carbono e hidrogênio, com 11 ligações duplas conjugadas e 2 ligações não conjugadas. O licopeno é um antioxidante com efeito protetor contra radicais livres pode ser utilizado para determinar a eficácia

e a eficiência das intervenções propostas³⁴.

Os antioxidantes são substâncias que mesmo em baixas concentrações, quando comparadas a um substrato oxidável, diminuem ou inibem a oxidação desse substrato. O sistema de anti-oxidação é composto por agentes enzimáticos e não-enzimáticos, que podem estar presentes no organismo ou nos alimentos ingeridos. Os carotenóides reagem com radicais livres, em especial com os radicais peróxidos e com o oxigênio molecular, sendo essa a base de sua ação antioxidante. Os carotenóides, como o licopeno, exercem funções antioxidantes em fases lipídicas, bloqueando os radicais livres que danificam as membranas lipoproteicas²⁹.

Portanto, devido à ação antioxidante de carotenóides, incluindo o licopeno, este é indicado na prevenção do CP. Sendo assim, o consumo do tomate e/ou seus derivados, por exemplo, podem apresentar efeito protetor contra esse tipo de câncer. Logo, torna-se relevante a construção deste estudo vez que, trata-se da prevenção do CA, um problema de saúde que pode ser reduzido minimizando fatores de risco, como por meio de uma alimentação saudável em que se inclua o licopeno.

Diante a problemática que é os elevados índices de CP em países como o Brasil, justifica-se discorrer acerca desta temática, haja vista que, esta patologia pode ser prevenível e, o estudo suscitará sobre essa possibilidade, a partir da utilização do licopeno, antioxidante que atuam na proteção do organismo, podendo impedir a formação de radicais livres e, por conseguinte evitar que lesões sejam formadas ou que ocorra perda da integridade da célula, evitando assim o CP.

O estudo tem como objetivo abordar acerca do efeito do licopeno como um antioxidante preventivo ao câncer de próstata.

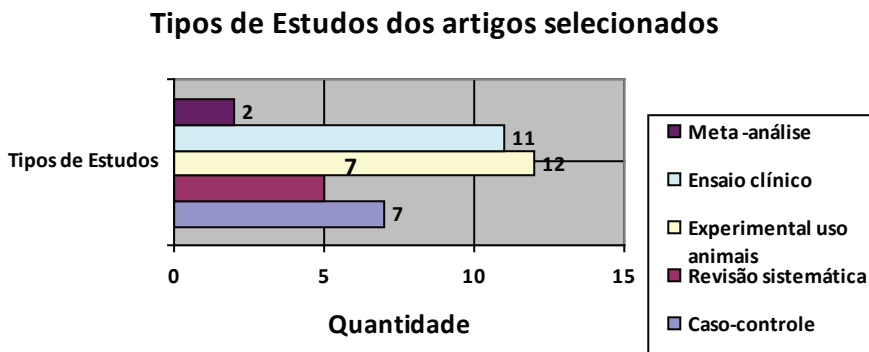
METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática, realizado a partir de material publicado sobre a ação do licopeno como antioxidante licopeno e o câncer da próstata. A partir dos indexadores pré-estabelecidos como câncer da Próstata, tomate, *Lycopersicon esculentum*, licopeno (conforme (DeCS), buscou-se em bases de dados nacionais e internacionais, por meio da Biblioteca Virtual de Saúde, nas bases de dados da PubMed, Cochrane, *Scielo* e domínio público, na primeira busca encontrou-se mais 652 artigos, foi realizada pré-leitura eliminatória a partir do título e depois dos resumos dos artigos, considerando o questionamento da pesquisa: Em que medida o licopeno é estudando enquanto antioxidante em pesquisa relacionadas ao câncer de próstata? Outro critério estabelecido foi à janela temporal de publicação considerados artigos de 2000 a 2013, selecionados de junho a agosto de 2013.

Na segunda etapa resultou em 81 artigos relacionados com os descritores, sendo que os critérios utilizados para inclusão foram: semelhança entre títulos, ano de publicação, temática relacionada com o uso do licopeno e prevenção do câncer de próstata, desses textos encontrados, realizou-se

a leitura fluante dos resumos e abstracts de 42, culminado com a seleção de 37 que foram lidos pelas avaliadoras independentes, depois conciliados buscando ênfase no objetivo, metodologia visando à contextualização e debate entre os autores e confecção dessa pesquisa. Outro critério estabelecido foi selecionar o tipo de estudo como revisão sistemática, ensaios clínicos, experimento com uso de animais e estudo de caos controle, conforme gráfico 1.

Gráfico1 - Tipos dos estudos dos artigos selecionados conforme critérios



Fonte: Dados da pesquisa, 2013

Foram inseridos textos de órgãos governamentais como o INCA. Os artigos selecionados foram filtrados e excluídos aqueles duplicados na base de dados. Na terceira etapa as informações do escopo dos artigos foram analisadas analisando os objetivos da pesquisa, resultados, e relevância. Esses textos foram publicados a partir de 2000 e a escolha do período ter sido a partir deste ano autores como Giovannucci¹⁵ por meio de pesquisa identificou uma relação inversa entre a ingestão de licopeno e a incidência de câncer de próstata. Ideia que norteou a discussão da temática.

Na etapa de operacionalização dos dados foi desenvolvida em três fases: ordenação; classificação e análise final. Na primeira realizou-se um mapeamento de todos os dados obtidos na pesquisa, passando a construção dos dados pautada na pergunta e na fundamentação teórica, por meio de leitura detalhada dos escritos, estabelecendo questionamentos para identificar as relevâncias pertinentes. Na terceira fase foi um momento para estabelecer articulações entre os objetivos do estudo e os referenciais teóricos disponíveis, respondendo às questões dos mesmos, pois desta forma foi possível estabelecer informações mais condizentes com o que se pretendia²¹.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com o aumento da expectativa de vida, doenças como o câncer de próstata (CP), que surgem também com o envelhecimento e que potencialmente podem ser detectadas e tratadas precocemente, vêm assumindo uma dimensão cada vez maior, não apenas como um problema de Saúde Pública, mas pelo impacto socioeconômico sobre a população⁸

O CP é a quarta causa de morte por neoplasias no Brasil, correspondendo a 6% do total de

óbitos por este grupo de doenças. Sua incidência vem apresentando uma elevação significativa posteriormente a introdução de novos métodos diagnósticos e o aumento da expectativa de vida da população masculina (BRASIL, 2008).

Notadamente o CP é reconhecido como um problema de saúde pública, devido a sua magnitude no quadro de morbimortalidade masculina, porém já possui consenso entre órgãos oficiais sobre o seu controle e a sua prevenção. Para que se avance na discussão de medidas específicas de prevenção desse tipo de câncer, torna-se indispensável investigar acerca do assunto¹⁶.

Com a elevação significativa da relevância das neoplasias no perfil de mortalidade da população brasileira, o Ministério da Saúde propôs a Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer. Desta maneira, o Instituto Nacional de Câncer (INCA), órgão do Ministério da Saúde responsável pela coordenação e execução desta Política de Prevenção e Controle, vem estruturando, em parceria com as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde, programas nacionais de controle do câncer que visam à promoção à saúde, intervenção sobre fatores de risco, detecção precoce, estruturação e expansão da rede especializada de diagnóstico e tratamento do câncer².

Em continuidade à implementação desta Política e em cumprimento à Lei 10.289, de 20 de setembro de 2001, que instituiu o Programa Nacional de Controle do Câncer da Próstata, o Ministério da Saúde realizou em 2002, na cidade do Rio de Janeiro, a Oficina de Trabalho para o Consenso sobre o Programa Nacional de Controle do Câncer da Próstata, com a participação de representantes da Sociedade Brasileira de Urologia, Sociedade Brasileira de Radioterapia, Escola de Saúde Pública da Universidade John Hopkins, Departamento de Ciência e Tecnologia em Saúde da Secretaria de Políticas de Saúde/MS, Escola Nacional de Saúde Pública/FIOCRUZ e do Instituto Nacional de Câncer/MS (áreas de Urologia, Oncologia Clínica, Radioterapia, Cuidados Paliativos, Patologia Clínica, Anatomia Patológica, Epidemiologia, Detecção Precoce e Prevenção)².

Mesmo diante a relevância da prevenção do CP, na revisão de literatura realizada por Gomes¹² foi visto que tem havido pouco investimento na prevenção desta patologia. Tal afirmação se sustenta pelo fato de, no conjunto das 31 fontes acessadas por diversas bases de dados e bibliotecas virtuais, apenas cinco se caracterizam como artigos científicos voltados especificamente para essa prevenção e, desses, apenas dois são publicações do campo da saúde coletiva.

Neste sentido, se faz essencial maior investimento na produção do conhecimento sobre a temática, na área da saúde em geral e na saúde pública em específico, assim como, é preciso que uma abordagem mais interdisciplinar seja mais desenvolvida. Tal desenvolvimento pode permitir que a discussão considerasse além dos referenciais da pesquisa básica, da clínica e da epidemiologia, aspectos subjetivos e culturais envolvidos na construção da masculinidade. A compreensão desses aspectos pode contribuir para que se possa lidar com problemas que impedem os homens de fazer a prevenção do CP¹⁶.

Resumo dos mais proeminentes estudos incluídos em resposta a questão norteadora da pesquisa, apresentados na Tabela 1:

Tabela 1. Artigos incluídos na revisão, conforme autor/data, Desenho do estudo e amostra, objetivo e achados.

Autores/ ano	Desenho	Objetivo primário e numero amostral	Síntese achada/estatística
Edinger; koff, 2006	Ensaio Clínico controlado	Analisar mudanças após ingestão 50g/dia de licopeno (extrato de tomate). 43 homens.	Efeitos benéficos do licopeno contra o CP . Necessidade de mais pesquisas
Matos, 2006	Experimento controlado uso de animais	Avaliar efeito na concentração plasmática da próstata após injeções licopeno em ratos.	Ação do Licopeno impede danos lípido- betacarotenóide significativa P=0.05
Schwarz; O-JS, 2008	Caso e controle randomizado (piloto)	Investigar efeitos da suplementação de licopeno em 40 idosos com hiperplasia prostática	Aumento concentração licopeno com efeito inibição da progressão da HBP Significante em P=0,001
Talvas et.al.,2010).	Ensaio Clínico cruzado	Diferenciar e testar efeito licopeno em tipos de tomates em 30 homens	Significativa regulação da IGFBP-3, c-fos uPAR (P=0.05)
Pannellini et.al, 2011	Experimento uso de animais	Estudo experimental cruzado com uso de animais	Dieta de tomate aumentou (P=0,01) a sobrevivência e progressão adiada de neoplasia intraepitelial prostática de adenocarcinoma.
Ilic D , Misso M, 2012	Meta análise e revisão sistemática	Examinar a eficácia de licopeno para prevenção e tratamento de BPH e cancro da próstata.	Quatro estudos não identificaram diminuição significativa de HBP, RR = 0,95, 95% CI 0,63, 1,44). Outros estudos indicaram diminuição nos níveis de PSA em homens com CP, que recebeu o licopeno, DP= -1,58, IC 95% -2,61, -0,55).
Soares Jr, Farias, 2012	Ensaio Clínico randomizado	Analisar propriedade antioxidante do licopeno e preventiva no câncer prostático.	Licopeno sem atividade pró-vitamina A não apresentou efeito consensual como preventivo no câncer, requer mais estudos.
Sporn MB, 2013	Meta-análise De estudos clínicos	Caracterizar o licopeno carotenóide como anticancerígeno e quimiopreventivo para câncer de próstata,	O licopeno na prevenção do câncer de próstata ainda não suporta o uso clínico definitivo, necessário pesquisas mais conclusiva.
Chen J, Song Y, Zhang L. 2013	Meta análise de estudos coorte e caso-controle	Determinar se a ingestão de licopeno reduz o risco de CP em 9 estudos	Sugere que o licopeno desempenha papel modesto preventivo do CP. antes OR093 depois OR 0.97

Estudos experimentais e clínicos destacam a propriedade antioxidante do licopeno e sua função na prevenção de alguns tipos de câncer, em especial ao CP. Ainda que se reconheça a relevância do licopeno para a saúde humana, sendo um carotenóide sem atividade pró-vitamina A, não se tem

nenhum consenso sobre seus reais efeitos no câncer, sendo considerado apenas o fator preventivo. Não há também consenso sobre a quantidade mínima ou máxima da substância a ser ingerida por dia, fazendo-se necessários mais estudos com esse fim²³.

Entretanto estudo prospectivo multicêntrico, randomizado e controlado, realizado por Ulrike Peters (2008) investigaram a associação entre carotenóides séricos pré-diagnóstico (licopeno, α -caroteno, β -caroteno) e risco de câncer de próstata na próstata e outros incluiu 692 casos incidentes de CP. Das conclusões da pesquisa a evidência epidemiológica permanece inconclusiva. Outro estudo longitudinal de Peters envolveu 1320 homens com amostras de sangue e verificar níveis de licopeno e betacaroteno, os resultados não foram significativamente conclusivos.

Outro estudo experimental com ratos verificou que após dieta com tomates inteiros em ratos portadores de Adenocarcinoma transgênico da próstata do rato, aumentou significativamente a sobrevivência global ($P < 0,01$), atraso de progressão de neoplasias intraepiteliais prostáticas e diminuiu a incidência de carcinoma²³.

Quanto à prevenção do câncer de próstata e o uso do licopeno, os dados aponta que no Brasil², não são conhecidas maneiras específicas de prevenção do CP. Mas a adoção de hábitos saudáveis de vida é capaz de evitar o desenvolvimento de determinadas doenças, entre elas, o câncer. Atividade física, alimentação saudável, manutenção do peso corporal correto e o não-uso de drogas, são medidas importantes para se prevenir doenças em geral. Atualmente os conhecimentos acerca da dieta na quimioprevenção do CP estão avançando rapidamente. Alterações nas variedades dos alimentos ingeridos e manipulação medicamentosa, assim como, fatores como a hipercolesterolemia ampliam as oportunidades para possibilidades de diminuir a incidência e a agressividade do CP. A adoção de uma dieta hipogordurosa e rica em vegetais é um hábito com o qual todos têm a ganhar, vez que reduzir o risco do CP¹³.

Há vários anos a dieta tem sido alvo de estudos como fator na evolução e surgimento das neoplasias, dirigindo-se a atenção para os alimentos causativos, como, por exemplo, a gordura e os produtos animais. Recentemente uma nova definição tem surgido, na qual componentes da dieta restringiriam o processo de carcinogênese. Dessa maneira, a adição ou suplementação desses compostos, por meio de uma mudança dos hábitos alimentares poderia diminuir o risco do desenvolvimento do CP. Entre esses compostos considerados como agentes quimiopreventivos promissores no CP está o licopeno¹³.

De acordo Gomes, o exercício regular e a alimentação saudável reduz a taxa de crescimento do câncer. Para Cagigal, Alonso e Sánchez, o efeito benéfico do tomate, por exemplo, resultaria da presença de grandes quantidades de Licopeno, um b-caroteno natural precursor da vitamina A, que apresenta um importante papel antioxidante^{5, 16}.

O licopeno é um carotenóide que confere a cor vermelha ao tomate. Enfatizando que, tomates

que apresentam uma boa coloração caracterizada pela cor vermelho-intensa possuem teores médios de licopeno em torno de 31 µg licopeno/g tomate²⁵.

Considera-se que o fruto do tomate é a parte comestível, apresentando excelente palatabilidade nas diversas maneiras em que é consumido. Pesquisas recentes recomendam o seu consumo, devido à sua rica constituição nutricional: vitaminas, minerais, flavonóides e carotenóides, destacando-se o licopeno. O licopeno é tido como um carotenóide vermelho encontrado predominantemente em tomates e em algumas frutas, tais como goiaba, melancia, mamão e pitanga, sendo o tomate e seus derivados as maiores fontes do carotenóide⁹.

O consumo de alimentos ricos em licopeno como o tomate, pode ser benéfico em algumas patologias, já que age como agente quimiopreventivo antioxidante. Tomando-se por base que o licopeno encontra-se no plasma e nos tecidos do corpo humano, uma maior concentração deste no sangue, sendo assim, estaria associado a um menor risco de câncer, principalmente na próstata¹.¹⁴. O consumo de tomates e seus produtos têm sido sugeridos para diminuir o risco de doenças crônicas, tais como câncer, doenças cardiovasculares, envelhecimento, entre outros¹⁴.

De acordo Rodriguez-Amaya os molhos de tomate apresentam maior biodisponibilidade de licopeno em função do processamento térmico, que causa o rompimento dos cromoplastos, permitindo assim uma maior extração deste. O licopeno ingerido, na sua forma natural, é pouco absorvido, porém, a partir de pesquisas já realizadas, verificou-se que o processamento térmico dos tomates e seus produtos melhoram a sua biodisponibilidade. O processamento térmico rompe a parede celular e permite a extração do licopeno dos cromoplastos aterosclerose^{26,35}.

Em se tratando de fatores que podem influenciar na biodisponibilidade dos carotenóides, entre eles podem ser citados a matriz alimentar, a quantidade do carotenóide na dieta, a presença de fatores inibidores ou facilitadores da absorção, a forma isomérica em que ele se apresenta a quantidade e tipo de gordura dietética, o processo de absorção, as interações entre os carotenóides, a presença de fibra alimentar na dieta, o processamento de alimentos fontes, o estado nutricional da pessoa, fatores genéticos e fatores relacionados com o indivíduo e interação entre estas variáveis. Desses fatores aqueles relacionados a dieta tem sido os mais estudados, sendo o principal deles o tipo de alimento em que o nutriente em questão esta presente aterosclerose⁶.

A absorção de carotenóides concentrados em óleo é maior que a absorção de carotenóides presentes em alimentos e em combinações de alimentos ingeridos em uma dieta mista. Portanto, as taxas de absorção de b-caroteno de diferentes alimentos em relação à absorção do caroteno em óleo respondem pelas alterações nos fatores de conversão. Ao invés dos valores de absorção de 33% do b-caroteno em uma dieta mista em relação ao b-caroteno em óleo, o Instituto de Medicina preferiu considerar uma taxa de absorção de 14%, ou seja, cerca da metade do que se acreditava anteriormente aterosclerose⁶.

A absorção do licopeno pelo organismo é maior quando em molhos ou concentrados, do que em tomates frescos. O processamento térmico induz a isomerização do licopeno, melhorando a biodisponibilidade. Logo, é aconselhável evitar temperatura superior à 120°C, vez que isto acontecendo ocorre diminuição na quantidade de licopeno. A presença de lipídeo, de preferência extra-virgem por ser gordura insaturada, eleva a biodisponibilidade de licopeno e sua atividade anti-oxidante plasmática aterosclerose^{17,24}.

Radicais livres, antioxidantes e licopeno

A importância do tomate, também como alimento funcional é atribuída ao seu principal constituinte bioativo, o licopeno. O crescente interesse na atividade antioxidante do carotenóide licopeno se deve à alegação de que este carotenóide combate os radicais livres, retarda o envelhecimento e pode proteger contra o câncer, principalmente o de próstata aterosclerose³⁵.

O desequilíbrio no organismo provocado pela geração excessiva de radicais livres ou diminuição da velocidade de remoção destas espécies, é conhecida como estresse oxidativo e pode conduzir à oxidação maciça de substratos biológicos. A cronicidade desse estresse oxidativo pode estar envolvida, além do próprio processo de envelhecimento, com o aparecimento e desenvolvimento de um grande número de doenças, entre elas o câncer e a aterosclerose²⁹.

A preocupação com a ação dos antioxidantes e a sua relação com os radicais livres se tornou indispensável para a compreensão da origem de algumas patologias. Logo, como orientação dietética seria necessário estimular o consumo de alimentos fontes de licopeno, bem como de frutas e vegetais ricos em antioxidantes de maneira geral, procurando suprir as necessidades diárias, para evitar o estresse oxidativo e os danos celulares²⁹.

Devido ao seu sistema de ligações duplas conjugadas, o licopeno é uma substância rica em elétrons, susceptíveis de serem atacados por reativos eletrofílicos. Desta forma, o licopeno pode se unir ao oxigênio singleto e aos radicais livres como a radical hidroxila (HO) e vários radicais peróxidos. Este comportamento é a base de sua ação antioxidante nos sistemas biológicos, sendo assim, é considerado, portanto, um eficiente agente quimiopreventivo^{7,33}.

O interesse no licopeno, assim como, no seu potencial papel protetor sobre a carcinogênese iniciou quando foi demonstrada uma relação inversa entre a ingestão de licopeno e a incidência de CP. O consumo de alimentos ricos em licopeno, bem como uma maior concentração de licopeno no sangue, foi associado a um menor risco de câncer, principalmente de próstata. O licopeno é encontrado na próstata humana, sugerindo a possibilidade biológica de um efeito direto deste carotenóide na função da próstata e na da carcinogênese^{4,15,36}.

O licopeno é um nutriente que em sido pesquisado nos últimos anos, principalmente por estar fortemente associado à diminuição do risco do desenvolvimento do câncer, especialmente de próstata, doença que, na contemporaneidade, acomete uma ampla parte da população masculina.

Não menos relevante, ao licopeno é, igualmente, atribuído um efeito antioxidante, estando, portanto, esse nutriente associado, também, à redução do risco do desenvolvimento, tanto do câncer, bem como de outras doenças crônicas²².

Nesse sentido, torna-se relevante alertar a melhor forma de absorção do licopeno, especialmente no que diz respeito à prescrição dos alimentos ricos em licopeno, pelo profissional da Nutrição, tendo em vista os efeitos protetores supracitados, para estimular o aumento do consumo pela população, conquanto se trata de um nutriente encontrado em um número limitado de alimentos²².

Estudo brasileiro realizado no Rio Grande do Sul com 43 pacientes que apresentavam hiperplasia benigna da próstata foi analisado as mudanças ocorridas após a ingestão de licopeno. Esses indivíduos foram submetidos à ingestão diária de 50 g de extrato de tomate, uma vez por dia, durante 10 semanas consecutivas. Os níveis de PSA foram analisados antes, durante e posteriormente o consumo de extrato de tomate. Houve uma diminuição de 10,77% no antígeno prostático específico (PSA). Este foi um estudo piloto, não controlado, não randomizado, portanto, sua validade na escala de evidências é considerada baixa, porém, extremamente útil para a viabilização de outros estudos com boa qualidade metodológica, como o tipo estudo clínico randomizado¹⁰.

Ainda de acordo estudo de Ellinger^{11, 10} verificou-se a eficácia da suplementação com tomate, produtos de tomate e do licopeno em desfechos, tais como biomarcadores, que causam danos ao DNA, e metabólitos da via do fator de crescimento insulino-dependente, em indivíduos saudáveis e pacientes com CP. Por meio da análise dos estudos de intervenção notou-se que o consumo diário de uma porção de tomates ou seus derivados eleva a resistência dos leucócitos mononucleares contra quebras de DNA induzidas por espécies oxigênio-reativas em voluntários saudáveis. Isso não ocorre com a suplementação de licopeno isolado. A conclusão dos autores foi que os dados de estudos clínicos com pacientes acometidos por CP são escassos e contraditórios.

Outro estudo com o objetivo investigar os efeitos da suplementação com licopeno em 40 homens idosos com diagnóstico de hiperplasia prostática benigna (HPB), livres de CP. Foram randomizado para receber licopeno na dose de 15 mg/dia ou placebo por 6 meses. O desfecho primário do estudo foi à inibição ou a redução do nível sérico PSA. O PSA reduziram sem ampla significância estatística no grupo licopeno, enquanto não houve mudança no grupo placebo. A elevação da próstata ocorreu mais no grupo placebo em relação ao grupo licopeno, sem significância estatística. Os sintomas da doença avaliados através de um questionário específico para doenças da próstata (IPSS) foram melhorados em ambos os grupos, com um efeito não significativamente maior nos homens que tomaram suplementos de licopeno, que foi bem tolerado²⁸.

Estudos experimentais e clínicos (coorte e caso-controle) destacam a propriedade antioxidante do licopeno e sua função na prevenção de alguns tipos de câncer, em especial ao CP. Ainda que se reconheça a relevância do licopeno para a saúde humana como um carotenóide sem atividade pró-vitamina A, não se tem nenhum consenso sobre seus reais efeitos no câncer, sendo considerado

apenas o fator preventivo. Não há também consenso sobre a quantidade mínima ou máxima da substância a ser ingerida por dia, fazendo-se necessários mais estudos com esse fim³⁰.

Pesquisa realizada na França em 2010 com 30 homens saudáveis, randomizados em dois grupos, usaram tomates vermelhos, ricos em licopeno, e tomates amarelos sem licopeno, com o objetivo de verificar se a ingestão de curto prazo de tomate induz alterações nas concentrações séricas de componentes que modulam a expressão gênica potencial relacionada ao câncer em células LNCaP. Foram coletadas amostras de plasma antes e após as intervenções e incubadas com células cancerosas da próstata para medir a expressão de 45 genes-alvo. O estudo não mostrou qualquer diminuição da proliferação após a incubação das células LNCaP com o meio contendo 10% de soro humano. Em seguida, para avaliar melhor os efeitos potenciais do licopeno na proliferação celular, um experimento de dose-resposta foi realizado com licopeno e um placebo. Uma dose de licopeno muito acima das concentrações de licopeno obtido com os soros dos voluntários foi necessária para reduzir significativamente a proliferação celular. Como esperado, o placebo não teve nenhum efeito³².

Estudo *in vivo* o efeito de proteção do licopeno e do β -caroteno contra danos causados pelo estresse oxidativo induzido por ferro na próstata de ratos. Utilizaram da análise de 8-oxo-7,8-dihidro-2'-desoxiguanosina (8-oxodGuo), um importante marcador de estresse oxidativo do DNA. Os ratos suplementados com licopeno ou β -caroteno por 05 dias antes do tratamento de oxidação induzida mostrou uma redução de cerca de 70% dos níveis de 8-oxodGuo. Concluindo-se que o pré-tratamento com o Licopeno ou β -caroteno impediram quase que completamente o dano lipídico nesses animais²⁰.

Estudos epidemiológicos têm mostrado uma associação inversa entre a ingestão do licopeno e o risco de câncer de próstata. Um ensaio clínico para investigar os efeitos biológicos e clínicos da suplementação de licopeno em pacientes com câncer de próstata localizado, suplementou o extrato de tomate oleoresina contendo 30mg de licopeno por 3 semanas antes da prostatectomia radical, análise após a intervenção constatou que indivíduos do grupo de intervenção tiveram tumores menores (80% vs 45% , menos de 4ml) comparado ao grupo controle. Este estudo piloto sugere que o licopeno pode ter efeitos benéficos no câncer de próstata, sugere a necessidade de mais pesquisas^{10,20}.

Diante os benefícios do licopeno é importante se estudar o efeito desse nutriente sobre o organismo humano, principalmente no que se refere ao seu efeito preventivo a várias patologias, como o CP. Em análise dos estudos já realizados é possível observar os benefícios do licopeno proveniente do tomate, que é um produto largamente consumido em todo o mundo³⁰.

Apesar de vários estudos realizados sobre a importância da ingestão do licopeno, diversos estudos ainda precisam ser desenvolvidos para esclarecer, além da recomendação diária necessária desse carotenóide, a biodisponibilidade dos diferentes isômeros de licopeno e as principais funções

dos carotenóides, bem como os efeitos do licopeno no sistema imunológico²².

Na contemporaneidade não se sabe a quantidade exata da ingestão diária de licopeno. Estudos epidemiológicos podem trazer informações importantes sobre os níveis de licopeno que se pode utilizar, ainda que não se tenha alcançado a uma dose padrão por conta da grande variedade de concentração de licopeno em suas diversas fontes. Alguns estudiosos não reconhecem a importância do licopeno para a saúde por sua falta de atividade pró-vitamina A. No entanto a evidência do efeito preventivo do licopeno para a saúde humana despertou um grande interesse por parte dos nutricionistas e outros profissionais da saúde que sugerem níveis de ingestão diária baseados em conhecimentos científicos³⁴.

Uma revisão sistemática realizada com o objetivo de determinar se a ingestão de produtos de tomate reduz o risco de câncer de próstata, mostrou em seus resultados que os produtos de tomate podem desempenhar um papel na prevenção de cancro da próstata com efeito modesto e depende da quantidade de ingestão¹⁹.

Estudos acerca do efeito do licopeno na prevenção do CP, evidenciando seu fator antioxidante têm importância pelo fato de alertar os profissionais da Nutrição para a correta prescrição de alimentos ricos em licopeno, que é encontrado em um número limitado de fontes alimentares³⁰.

Neste contexto, devem ser incentivados novos estudos que visem complementar o conhecimento acerca do licopeno e seus efeitos sobre o organismo humano, em especial para se alcançar um valor de recomendação diária, assim como, outros esclarecimentos acerca de sua biodisponibilidade e sua ação sobre o sistema imunológico³⁰.

Conforme Moritz e Tramonte é necessário estratégias de educação e incentivo ao consumo de alimentos ricos em licopeno, como o tomate, especialmente nas formas comercialmente difundidas, de elevada aceitação social e absorção pelo organismo, visando a diminuição do risco de câncer e de doenças crônicas²².

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos resultados, notou-se que a função oxidante do licopeno atua como protetora do organismo, pois ocorre o impedimento da formação de radicais livres que podem danificar células sadias do corpo pela oxidação. O uso do licopeno é capaz de evitar a formação de lesões ou perda da integridade celular, ou seja, reduz os riscos do indivíduo ter câncer de próstata.

Foi visto que o câncer de próstata é uma das doenças crônicas que mais eleva os índices de morbi-mortalidade masculina em vários países, como no Brasil, um problema de saúde pública, que precisa ser minimizado. Uma das formas de reduzir o número de indivíduos acometidos por essa doença é a busca por estratégias de prevenção, em que estar inserida a utilização de alimentos como o tomate, que é rico em licopeno.

Considera-se que, a prevenção do CP se configura como uma estratégia indispensável para melhoria das condições de saúde da população masculina, logo, precisa ser implementada, tornando necessário estabelecer o papel benéfico de hábitos saudáveis como a alimentação composta por licopeno, um anti oxidante essencial ao organismo.

Entretanto, as inconclusivas das limitadas pesquisas, considerando a qualidade do estudo desenho e numero amostral evidenciando a qualidade variável dos estudos publicados, não é plausível suportar ou refutar, a utilização de licopeno para a prevenção efetiva do CP, fato que requer melhores delineamentos e amostras mais representativas de investigação científica com maior evidência.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ahuja, K, Pittaway J, Ball. M. *Effects of olive oil and tomato lycopene combination on serum lycopene. lipid profile. and lipid oxidation.* **Nutrition.** v. 22. Issue 3. pages 259-265. mar. 2006.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. *Programa nacional de controle do câncer da próstata: documento de consenso.* Rio de Janeiro: INCA, 2002.
3. _____. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. *Câncer de próstata.* Rio de Janeiro: INCA, 2008.
4. Boileau, TWM, Clinton, SK, Erdman JR, JW. *Tissue lycopene concentrations and isomer patterns are affected by androgen status and dietary lycopene concentration in male F344 rats.* J Nutr. p.1613-8. 2000.
5. Cagical, I R.; Alonso, A F.; Sanchenz, A B. *Dieta y cáncer de próstata.* Actas Urol Esp., Madrid, v. 27, n. 6, p. 399-409, jun. 2003.
6. Campos, FM, Rosado, GP. *Novos fatores de conversão de carotenóides provitamínicos A.* Ciênc. Tecnol. Aliment. Campinas, v.25, n.3, p. 571-578, jul.-set. 2005.
7. Carvalho, W et al. *Estimativa indireta de teores de licopeno em frutos de genótipos de tomateiro via análise colorimétrica.* Hortic. Bras. Brasília, v. 23, n.3, p.819-825, jul-set. 2005.
8. Dini, LI, Koff, WJ. *Perfil do câncer de próstata no hospital de clínicas de Porto Alegre.* Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo, v. 52, n. 1, p. 28-31, jan-fev. 2006.
9. Djuric, Z, Powell, LC. *Antioxidant capacity of lycopene-containing foods.* Int. J. Food Sci. Nutr. p.143-9. 2001.

10. Edinger, MS, Koff, WJ, *Effect of the consumption of tomato paste on plasma prostate-specific antigen levels in patients with benign prostate hyperplasia*. Braz J Med Biol Res. v. 39, n.8, p.1115-9. 2006.
11. Ellinger, S, Ellinger, J, Stehle, P. *Tomatoes, tomato products and lycopene in the prevention and treatment of prostate cancer: do we have the evidence from intervention studies?* Curr Opin Clin Nutr Metab Care. v,9.6, p. 722-726. 2006.
12. Fontana, CML. et al. *El índice de masa corporal y la dieta afectan el desarrollo del cáncer de próstata*. Actas Urol Esp . Madrid. v.33, n.7, p. 741-746, jul-ago. 2009.
13. Fuganti, PE, Machado, MT, Wroclawski, ER. *Dieta e câncer da próstata: aspectos atuais relacionados à quimioprevenção*. Revista Brasileira de Medicina, São Paulo, v. 60, n. 1, p. 246-250, jan-fev. 2003.
14. Garcia-Alonso, FJ. et al. *Changes in Antioxidant Compounds during the Shelf Life of Commercial Tomato Juices in Different Packaging Materials*. J. Agric. Food Chem. v.57,p. 6815–6822. 2009.
15. Giovannucci, E. et al. *Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer*. J Natl Cancer Inst. v.87, n.3, p.1767-76. 2000.
16. Gomes, R. et al. *A prevenção do câncer de próstata: uma revisão da literatura*. Ciênc. saúde coletiva. v.13, n.1. Rio de Janeiro, Jan-Feb. 2008.
17. Juzwiak, CR, Paschoal, V. *Tomate e Goiaba. Nutrição Saúde e Performance*. v.4, n.22, p. 50-52, jul-ago.Set 2004.
18. Lemos JRHP, Brunelli, MJ, Lemos, ALA. *Licopeno. Diagnóstico e Tratamento*. São Paulo, v. 16, n.2, p.71-74, out.-dez, 2011.
19. Mahyar Etminan, Bahi Takkouche and Francisco Caamaño-Isorna. *The Role of Tomato Products and Lycopene in the Prevention of Prostate Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13:340-345.
20. Matos, HR. et al. *Lycopene and β -carotene protect in vivo ironinduced oxidative stress damage in rat prostate*. Braz J Med Biol Res. Ribeirão Preto, v. 39, n. 2, p.203-210, fev 2006
21. Minayo, MCS, Deslandes, SFN. O. *Pesquisa social: teoria, método e criatividade*. 21. ed. Petrópolis: Vozes, 2002.
22. Moritz, B, Tramonte, VLC. *Biodisponibilidade do licopeno*. Rev. Nutr, Campinas, v.19, n.2 Mar-Apr. 2006.

23. Pannellini, et.al. *A Dietary Tomato Supplement Prevents Prostate Cancer in TRAMP Mice*. Cancer Prev Res (Phila). 2010 Oct;3(10):1284-91
24. Pimentel, CVMB, Francki, VMF, Gollücke, APB. *Alimentos funcionais: introdução às principais substâncias bioativas em alimentos*. São Paulo: Varela, 2005.
25. Rodriguez -Amaya. DB, Kimura. M. *Harvest Plus Hand Book for Carotenoid Analysis*. Washington. USA. 2004.
26. Rodriguez-Amaya. DB. *A Guide to Carotenoid Analysis in Foods* . 71p. International Life Sciences Institute. 2001.
27. Iliac, D.; Misso, M. *Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a systematic review*. Aug;72 (4): 269-76. doi: 10.1016/j.maturitas. Epub 2012
28. Schwarz S, Obermüller-JU.C, Hellmis E. et al. *Lycopene inhibits disease progression in patients with benign prostate hyperplasia*. J Nutr. v.138, n.1, p.49-53. 2008.
29. Shami, NJIE, Moreira, EAM. *Licopeno como agente antioxidante*. Rev. Nutr, Campinas, v.17 n.2 Apr-June. 2004.
30. Chen J, Song Y, Zhang L *Lycopene/tomato consumption and the risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies*. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2013;59(3):213-23.
31. Sporn MB, Liby KT. *Is lycopene an effective agent for preventing prostate cancer?* Cancer Prev Res (Phila) 2013;6:384-6.
32. Talvas J, Caris-Veyrat C, Guy L, et al. *Differential effects of lycopene consumed in tomato paste and lycopene in the form of a purified extract on target genes of cancer prostatic cells*. Am J Clin Nutr. 2010;91(6):1716-24
33. Vitale, AA, Bernatene, EA, Pomilio, A B, *Carotenoides en quimioprevención: Licopeno*. Acta bioquím. clín. Latinoam, La Plata, v. 44, n. 2, p.195-238, mar.-jun. 2010.
34. Waliszewski, KN, Blasco, G. *Propiedades nutraceuticas del licopeno*. Salud pública Méx, Cuernavaca, v.52, n.3, p. 254-265, jun. 2010.
35. Willcox, JK, Catignani, GL, Lazarus, S. *Tomatoes and cardiovascular health*. Crit. Rev. Food Sci. Nutr, v. 43. n.1, p.1-18. 2003.
36. Willis, MS, Wians JR, F.H. *The role of nutrition in preventing prostate cancer: a review of the proposed mechanism of action of various dietary substances*. Clin Chim Acta, v. 330, p.57-83.

238 //
2003.

37. Ulrike Peters, U, Takata Y. 2008. *Selenium and the prevention of prostate and colorectal cancer*. *Molecular nutrition & food research*. 52(11):1261-72

Artigo apresentado em 21-04-14

Artigo aprovado em 04-08-14

Artigo publicado no sistema em 28-12-14